Die Hyperfunktionszustände des Inselapparates.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von

Fritz Prytek

aus

Cammin in Pommern

DEUTSCHLAND.

Cammin in Pommern

1935.

Die Hyperfunktionszustände des Inselapparates.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von

Fritz Prytek

aus

Cammin in Pommern

DEUTSCHLAND.

Cammin in Pommern

1935.

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von
Prof. R. Stähelin

Tag der Promotion: 13. Juni 1935

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Funktionelle Abweichungen des Inselorganes im Sinne einer gesteigerten Inkretproduktion sind seit dem Jahre 1924 bekannt. Es waren die Publikationen von S. Harris, die erstmalig von einer pathologisch erhöhten Insulinsekretion berichteten. In der folgenden Zeit wurden dann auffallend häufig ähnliche Fälle von Hyperinsulinismus veröffentlicht. Das Material an derartigen Berichten hatte im Jahre 1930 einen solchen Umfang angenommen, daß der Hyperinsulinismus als ein festumschriebenes Krankheitsbild, — das Spiegelbild des Diabetes mellitus, — angesehen werden konnte (Allen, Boeck, Judd. Seine Häufigkeit wurde von manchen Autoren sogar der des Diabetes mellitus gleichgestellt (S. Harris). In der letzten Zeit wurden aber auch physiologische Formen gesteigerter Pankreashormonproduktion gefunden (Rosenlöcher, Cramer, Akehi, Ehrich, Kraus).

Die insulären Hyperfunktionszustände lassen sich nach folgendem Einteilungsprinzip ordnen:

Je nach dem Vorhandensein klinischer Erscheinungen kann man von kompensierten und dekompensierten Formen sprechen. Zu den ersteren wäre besonders der Schwangerschaftshyperinsulinismus zu rechnen. Zustände von kompensiertem Hyperinsulinismus bieten für die Diagnostik große Schwierigkeiten, weil sie fast immer symptomenlos bleiben. Praktisch spielen sie keine große Rolle.

Die dekompensierten Formen stellen das eigentliche Krankheitsbild des Hyperinsulinismus dar. Ganz überwiegend handelt es sich hierbei um durchaus pathologische Abweichungen des Inselapparates, am häufigsten um Adenombildungen.

Hyperinsulinismus kann aber auch secundär von pathologischen Prozessen der Umgebung verursacht werden. So fand Herxheimer nach Unterbindung der Pankreasvenen am Hunde neben ausgedehnten Degenerationen und Nekrosen der exkretorischen Gewebspartien eine starke Hypertrophie und Hyperplasie des Inselorganes. Es wäre denkbar, daß entsprechend lokalisierte Thrombosen zu ähnlichen Zuständen führen könnten. Fast der gleiche Effekt wurde von Alpern und Besuglow durch Ligatur des ductus pancreaticus bewirkt. Hypoglykämie, Fettspeicherung, Gewichtszunahme und histologisch eine Inselhyperplasie waren deutlich vorhanden. Auch in diesem Falle könnte man sich klinisch ein pathogenetisches Analogon in Form eines Steinverschlusses vorstellen. Ob derartige Zustände klinisch tatsächlich beobachtet worden sind, geht aus der Literatur nicht hervor.

Erwähnt sei eine Einteilung von R. M. Wilder, welcher zwischen Hyperinsulinismus bei anatomisch normalem und pathologischem Befunde der Langerhans'schen Inseln unterscheidet. Für die klinische Diagnostik dürfte sich dieses Einteilungsprinzip als schwer durchführbar erweisen.

Die Formen des Hyperinsulinismus:

1. Die Kompensierte. Arbeiten von Rosenloecher, Cramer, Akehi wiesen unabhängig voneinander auf die Funktionssteigerung des Inselapparates während der Schwangerschaft hin. Hypertrophie und Hyperplasie infolge Umbildung aus zentroazinären Zellen wurde in allen Fällen beobachtet (Bierry, Kollmann, Hickel, Nordmann).

Welches Ziel der Organismus mit diesem Schwangerschaftshyperinsulinismus verfolgt, läßt sich aus Arbeiten von Migliavacca, Imperato, Vogt, Schebat und Laffort vermuten: Es wurde wiederholt bestätigt, daß Insulin an der Hemmung des menstruellen Cyclus beteiligt ist. Andererseits weisen Falta, Holboll und Fonseca auf die Stimulation des Fettansatzes durch gesteigerte Inselfunktion hin. Beide Tatsachen, die Hemmung des menstruellen Cyclus sowie die beträchtliche Neigung zum Fettansatz besonders in den späteren Monaten der Schwangerschaft sprechen eindeutig im Sinne einer Hyperfunktion des Inselapparates in der Grvidität. Zum Manifestwerden einer Hypoglykämie kommt es aber im allgemeinen nicht, da gleichzeitig eine Funktionssteigerung anderer Drüsen in der normalen Schwangerschaft besteht, die die gesteigerte Inselfunktion kompensiert. Hierbei spielt die Hyperfunktion der Schilddrüse eine besonders wichtige Rolle.

2. Dekompensierte Formen. Diese Formengruppe spielt klinisch die bedeutsamste Rolle. Es liegen eine große Anzahl von Berichten vor, wonach es sich hierbei wohl stets um adenomatöse Geschwülste des Inselgewebes handelt (Harris, Loss, Tomasch, Gram, Hollmen, Railsbeck, Wilder, Allan, Power, Robertson, Thalhimer, Murphy, Kraus, Howland, Campbell, Maltby, Robinson, Warren, Derick, Newton, Schultz, Bowie, Pockorny, Büchner, Rabinovitch, Barden, Frank, Allen, Boeck, Judd, Philipps, Carr, Parker, Grove, Fisher, Larimore, Stief, Terbrueggen, Norris, Barnard, Cairns, Tanner, Rossand, Womack, Gnagi, Graham, Siebel, Smith). Bei jenen Fällen von spontanem Hyperinsulinismus, wo sich ein autoptischer Befund nicht erheben ließ (Heyn, Moore, O'Farrell, Ramsbottom, Eastwood, Levi, Azérard, Weill), kann man daher mit ziemlicher Sicherheit ähnliche pathologisch-anatomische Veränderungen vermuten. Daß gelegentlich auch andere Prozesse die Ursache eines Hyperinsulismus sein können, beweist die Arbeit von Ehrstroem, wo eine chronische Pankreatitis zu diesem Zustand geführt hatte. Schwierig würde der histologische Nachweis des Hyperinsulismus, wenn sich die Anschauung von Tuffle bestätigte, daß es noch extrapankreatogene Insuline gäbe. —

Es ist bemerkenswert, daß lange vor der klinischen Erkenntnis der Inselhyperfunktion Pathologen Hypertrophien und Adenombildungen der Langerhansschen Inseln beschrieben haben (Heiberg, Rollet, Koch, Priesel, Ssobolew, der von einer Struma der Langerhansschen Inseln sprach). Zur genaueren Anatomie der Inseladenome bemerkt A. Ghon in Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Ana-

tomie, daß sie mit zu den häufigsten Pankreastumoren gehören. Sie gehen in der Regel von den Langerhansschen Inseln aus, sind gewöhnlich kein, rundlich, grau-weißlich und überschreiten selten Kirschgröße. Sie bestehen aus gewundenen Zellsäulen, die den Kapillaren aufsitzen, und den Zellen der Langerhansschen Inseln gleichen. Die noch etwas häufigeren Pankreaskarzinome sind fast nur am Kopf so gut wie nie am Schwanz lokalisiert. Einwandfreie Beobachtungen über Karzinome der Langerhansschen Inseln liegen nicht vor.

Dieser Sachverhalt findet in einer Reihe von Arbeiten seine Erklärung, die den insulären Adenomen eine eigentümliche Stellung in der Pathophysiologie der Tumoren verleiht. Es wurde wiederholt darauf hingewiesen, daß die Langerhansschen Inseln eine besondere Resistenz gegen das Eindringen von Karzinomgewebe besitzen und noch lange funktionstüchtig bleiben, wenn sie von Krebsmassen ummauert sind (Heiberg, Ssobolew, Gellé, Gross, Guleke). Bestätigt wurden diese Aussagen durch die Ergebnisse experimenteller Arbeiten von Freud, Silberstein und Revesz, welche fanden, daß bei täglicher Insulinbehandlung von Teermäusen eine Hemmung des Teereffektes eintrat. Ebenfalls bei Mäusen, die mit dem 100%ig angehenden Ehrlichschen Karzinom geimpft waren, wurde die Entwicklung der Tumoren verhütet. Auch klinisch wurden diese Erfahrungen in Anwendung gebracht, indem man eine deutliche Besserung des Allgemeinbefindens erreichte und auf diese Weise stark kachektische Patienten für eine Operation vorbereiten konnte. Hemmung des Tumorwachstums bis zu einem Jahr soll so bewirkt worden sein. Diese antineoplastische Eigenschaft ist dann auch oft bestätigt worden (Migita, Ihara, Fischer — Wasels, Sano, Ponticaccia und Campanacci). Auch die klinische Erfahrung spricht in diesem Sinne: selbst wenn ein großer Teil des Pankreas zerstört ist, finden sich nie inkretorische Störungen (Rosenberg).

Es bleibt nun die Frage offen, welcher Art Tumorbildungen in einem so antineoplastischen Milieu, wie es das Inselgewebe doch offenbar darstellt, überhaupt möglich sind. Die Beantwortung dieser Frage schließt gleichzeitig eine patho-physiologische Erklärung für die autonomen Hyperfunktionszustände des Inselapparates in sich ein.

Rondoni, v. Witzleben und Silberstein haben Versuche mitgeteilt, die es wahrscheinlich machen, daß zwischen Gärung und Wachstum der Tumoren Beziehungen bestehen. Bestätigt wurde dieser Sachverhalt durch eine ausführliche Mitteilung von F. Demuth, der nachweisen konnte, daß das energetische Korrelat des Wachstums die Gärung, der Differenzierung die Sauerstoffatmung darstellt. Die antineoplastische Insulinwirkung ist also in der Entziehung der für die Gärung notwendigen Substanz, der Glukose, zu suchen, wodurch eine dem Wachstum quasi antagonistische (Gurwitsch) biologische Reaktion, die Differenzierung, stimuliert wird. Daß durch Insulin nur eine Hemmung, nicht eine Abtötung der Tumorzellen im lebenden Organismus erreicht wird, erklärt sich nach O. Warburg aus der Tatsache, daß alle Tumorzellen, die an den Kreislauf angeschlossen sind, den zur Atmung nötigen Sauerstoff erhalten und also ohne Glukose weiter existeren können, selbst, wenn es gelänge, den Blutzucker am lebenden

Tier ganz zum Verschwinden zu bringen. Experimentelle Beweise hierfür liegen vor. — Die Beantwortung der Frage, welcher Art Tumorbildungen in dem antineoplastischen Milieu des Inselgewebes denn überhaupt möglich sind, wäre demnach so zu fassen: Der äußerst geringe Glukosegehalt des Inselgewebes reicht offenbar aus, um Tumoren sehr beschränkter Wachstumstendenz entstehen zu lassen. Die Differenzierung der Geschwülste wird infolge der starken Insulinkonzentration des Muttergewebes weitgehend angeregt, sodaß sie hohe Funktionsleistungen aufweisen und ihrerseits eine Insulinproduktion besitzen, die zu dem Bilde des Hyperinsulinismus führt. Der hohe Grad von Benignität — pathologisch-anatomisch gesprochen — der auch eine starke funktionelle Angleichung an das Muttergewebe zur Folge hat, kann unter dem Bilde des hypoglykämischen Comas ebenso zum Tode führen, wie ein wildwachsendes Karzinom. — In diesem Sachverhalt ist also die Pathogenese der wichtigsten und klinisch interessantesten Formen des Hyperinsulinismus begründet. Man könnte in diesem Zusammenhange annehmen, daß in einem Organismus, der irgendwo mit einer malignen Geschwulst behaftet ist, die Langerhanschen Inseln zum Zwecke der Abwehr in einen regulativen Hyperfunktionszustand versetzt werden. Tatsächlich ist eine Bestätigung dieser Vermutung erbracht worden. Es gelang de Gaetani an Mäusen, die mit Adenokarzinombrei geimpft waren, eine ausgeprägte Hyperplasie der Langerhansschen Inseln nachzuweisen. —

Es sind eine ganze Reihe von dekompensierten hyperinsulinären Zuständen beschrieben worden, bei denen kein Inseladenom oder eine Pancreatitis chronica vorliegt. Ihre Pathophysiologie ist noch stark umstritten. In erster Linie sei hier auf die Hypoglykämie von Neugeborenen diabetischer Mütter hingewiesen (Kraus, Ehrich u. a.). Man fand an den Langerhansschen Inseln dieser Kinder stets eine Hypertrophie und Hyperplasie, die mit größter Wahrscheinlichkeit Ausdruck des Versuches einer intrauterinen Kompensation des mütterlichen Diabetes aufzufassen ist. Tatsächlich wurden auch Remissionen des Diabetes in der Gravidität festgestellt. Es ist anzunehmen, daß hier eine reflektorisch durch die Hyperglykämie bedingte Funktionssteigerung vorliegt.

Sodann wird von einer konstitutionellen Form erhöhter Inselfunktion berichtet. In erster Linie hat Santenoise darauf aufmerksam gemacht, daß die Vagotonie stets mit vermehrter Tolerenz gegenüber Kohlehydraten einhergeht. Die Insulinwirkung auf Herzaktion, Atmung und Pupillenweite ist antagonistisch dem Adrenalin, auch wenn der Blutzuckerspiegel durch Glykoseinjektionen normal gehalten wird. Außerdem fand Santenoise durchweg Pankreasvergrößerung bei Vagotonikern.

In Uebereinstimmung hiermit stehen die Ergebnisse der Arbeiten La Barres, der experimentell den Vagus als den Sekretionsnerv des Inselorganes bestimmen konnte. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß der gesteigerten Toleranz der Vagotiker gegenüber Zuckerzufuhr auch ein gesteigertes Kohlehydratbedürfnis entspricht.

In diese Gruppe von kosntitutionellem Hyperinsulinismus könnte man auch die von Champy beobachtete hochgradige Inselhyper-

plasie einreihen, die mit Adipositas verbunden bei Keimdrüsenhypofunktion auftrat. Das gleichzeitige Bestehen von Inselhyperplasie und Fettleibigkeit deuten auf einen gewissen ursachlichen Zusammenhang, auf den auch von mehreren Autoren, schon hingewiesen worden ist (Falta, Fonseca).

Der hyperinsulinäre Konstitutionstyp würde also durch eine Vagotonie, gesteigerte Kohlehydrattoleranz, Disposition zur sexuellen Insuffizienz und Adipositas charakterisiert sein.

Besonders muß aber auf die nicht seltenen Zustände aufmerksam gemacht werden, wo ein relativer Hyperinsulinismus vorliegt. Es handelt sich hierbei um Unterfunktionszustände der antagonistisch wirkenden Drüsen wie bei der hypophysären Kachexie, der Addisonschen Krankheit, dem Myxödem und stark erhöhter Keimdrüsenfunktion.

Symtomatologie und Diagnostik der Hyperfunktionszustände des Inselapparates:

Die Grundlage der klinischen Diagnostik derartiger Zustände bildeten neue Erkenntnisse der speziellen Symptomatologie. Das wesentlichste Symptom, die Hypoglykämie, ist allerdings auch den eben kurz erwähnten Zuständen „relativer" Hyperfunktion des Inselorganes eigen, bei denen uns klinisch die Störung der antagonistischen Drüse imponiert. Gelegentlich kann eine Hypoglykämie auch hepatogen bedingt sein (Allan, Cammidge, Elliot u. a.). Differentialdiagnostisch wird der Abhängigkeit der subjektiven Erscheinungen von der Nahrungsaufnahme eine entscheidende Rolle beigemessen. So besteht nach Harris und Cammidge ein berechtigter Verdacht auf Hyperinsulinismus, wenn ein gesunder Mensch im mittleren Alter plötzlich an zunehmenden Schwächeanfällen und abnormem Hungergefühl zwischen den Mahlzeiten klagt und nach Nahrungsaufnahme prompte Linderung erfährt. Gram weist darauf hin, daß diese anfallsweise auftretenden Erscheinungen besonders morgens auftreten, also nach einer längeren Nahrungspause.

S. Harris charakterisiert diese Zustände noch ausführlicher, indem er Symptome wie Angst, erhöhte Reizbarkeit, Röte und Blässe des Gesichtes, starkes Schwitzen, Tachykardie, leichte Ermüdbarkeit, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Herzklopfen als regelmäßige Begleiterscheinungen beschreibt.

Wesentliche Bereicherungen der Diagnostik kamen von psychiatrisch-neurologischer Seite. So schildert J. Wilder ein Syndrom von Sehstörungen (Flimmern, Diplopie), Zwangslachen, Zwangsweinen und Negativismus, welches als Vorläufer eines schweren Kollapses anzusehen ist, der von passagerer Hemiplegie, katatonen Zuständen, Coma, Sprachstörungen, Amnesie, Jacksonanfällen und psychisch-impulsiven Handlungen (suizide und homozide Impulse) gefolgt sein kann. Hier kann differentialdiagnostisch an Hysterie, Epilepsie und Alkoholintoxikation gedacht werden. Tedstroem, Weil und Harris empfehlen daher bei Epilepsieverdacht stets den Nüchternblutzucker zu bestimmen. In Uebereinstimmung mit den Beobachtungen von J. Wilder berichteten Wolf, Hare und Riggs über den

Fall eines 24jährigen Patienten, der bei einem Blutzuckergehalt von 40—60 mg% an manischen Anfällen, Coma und vorübergehender Hemiplegie litt.

Das Vorhandensein des Babinskischen Phänomens während des hypoglykämischen Anfalles bestätigten Moore, O'Farrell, Malley, Heyn, Loss und Tomasch. Auch Störungen der Wärmeregulation bei diesen Zuständen sind beschrieben worden (Stief). Gelegentlich können auch Schmerzen auftreten. Sie sind zumeist im Oberbauch lokalisiert und können u. U. zur Verwechselung mit einer Cholecystitis, einer Appendicitis oder einem Duodenalulcus führen. — Als typisches Beispiel eines hyperinsulären Krankheitsbildes möchte ich den von F. Allan veröffentlichten Fall eines 52jährigen Farmers schildern:

Dieser Patient suchte die Klinik auf, weil er seit 2 Jahren an Schwächeanfällen litt. Bei verschiedenen Gelegenheiten hatte er das Bewußtsein verloren, auch waren Krampfanfälle aufgetreten. Er bemerkte, daß diese Anfälle besonders häufig nach mehrstündigen Nahrungspausen einsetzten, oder wenn er sich körperlich angestrengt hatte. Er machte die Beobachtung, daß er durch Nahrungsaufnahme eine weitgehende Milderung dieser Anfälle erreichen konnte, sodaß er es sich zur Gewohnheit machte, häufige kleine Mahlzeiten einzunehmen. Im weiteren Verlauf mußte er die Menge und die Häufigkeit seiner Mahlzeiten steigern, um den erwünschten Erfolg zu erreichen.

Einige Monate vor seiner Aufnahme in die Klinik mußte er sogar nachts Nahrung zu sich nehmen. Er war schließlich nicht mehr imstande, seiner Arbeit nachzugehen. Leichte Beschäftigungen wie z. B. Grasmähen lösten oft Anfälle aus. Sogar wenn er untätig war, bekam er wöchentlich verschiedene Anfälle, wenn er nicht genügend aß. Der Zustand des Patienten wurde als hoffnungslos betrachtet. Die Untersuchung ergab eine allmähliche Senkung des Blutzuckerspiegels, wenn die Nahrungsmenge vermindert wurde. Wenn der Blutzucker unter 60 mg% sank, traten wieder hypoglykämische Symptome wie Bewußtseinstrübungen, Krampf- und Schwächeanfälle, auf. Der niedrigste Blutzuckerwert, der beobachtet wurde, war 40 mg%. Trotz reichlicher Zuckerzufuhr und Adrenalingaben verschlechterte sich das Befinden des Patienten so sehr, daß er sich zu einer Operation entschloß, die man ihm in der Hoffnung vorgeschlagen hatte, im Pankreas einen lokalisierten Tumor zu finden, dessen Entfernung die Heilung herbeiführen könnte. Die Operation wurde ausgeführt. Der Schwanz, sowie ein Teil des Körpers des Pankreas wurden reseziert. Das entfernte Gewebe wog 14 g. Nach der Operation wurde eine deutliche Erhöhung des Blutzuckerspiegels beobachtet. Am 2. Tag nach der Operation stieg der Blutzucker auf 100 mg%, ohne daß Glukose oder Adrenalin zugeführt wurde. Einige Wochen später, als eine 200g Glukose aequivalente Nahrung gegeben wurde, sanken die morgendlichen Blutzuckerwerte wieder bis auf 60 mg%. Die Nahrungsmenge wurde deshalb wieder gesteigert. Es war augenscheinlich, daß die Hyperglykämie noch nicht völlig verschwunden, aber entschieden herabgesetzt war. Der Patient war schließlich imstande, mit drei Mahlzeiten am Tage auszukommen, ohne nachts etwas essen zu müssen. Er konnte darauf die Klinik verlassen.

Der dekompensierte Hyperinsulinismus kann aber auch oft ein viel bunteres Zustandsbild darbieten. Wichtig ist die Kenntnis der sehr verschiedenartigen Symptomatologie auch seltener hypoglykämischer Zustände.

Ein weiteres oft bestätigtes Symptom bei Hyperinsulinismus erklärt sich aus experimentell gefundenen Beziehungen des Pankreashormones zur Magensaftsekretion. Insulin steigert am nichtachylischen Magen nach 75—90 Minuten regelmäßig die Azidität und die Menge des Magensaftes. Dieses ist als ein Frühsymptom des Hyperinsulinismus zu bewerten. Blutzuckerkurve und Magensaftsekretion verhalten sich spiegelbildlich. Daher ist Insulin zur Mastkur geeignet bei Subaziden, Appetitlosen, nicht aber bei superaziden Ulcuskranken (P. F. Meyer). Der hypoglykämische Schwellenwert für den Eintritt der Magensaftsekretion beträgt ungefähr 50 mg% (Roholm). La Barre, H. Wilder und Schulz stellten fest, daß dieser hypoglykämische Einfluß auf die Magensaftsekretion durch Reizung thalamischer Zentren erfolgt, die ihre Sekretionsimpulse durch den Vagus weitergeben. Auch die umgekehrte Beeinflußbarkeit der Insulinsekretion durch den Magensaft ist durch Zunz und La Barre erwiesen worden. Intraduodenale Injektionen von 5 % HCl haben eine Hyperinsulinsekretion zur Folge, ungeachtet der Durchschneidung beider Vagi. Es wird nämlich primär ein Pankreassaftfluß angeregt, der sekundär zu der Hyperinsulininkretion führt. Inwieweit die Fettsucht als Ausdruck einer insulären Funktionssteigerung angesehen werden kann, ist aus den noch spärlichen Angaben der Literatur nicht zu sagen. Holboll beschrieb einige Fälle von Fettsucht mit gleichzeitiger Inselhyperfunktion. Er ist der Ansicht, daß entweder die Steigerung des Hungergefühls oder der vermehrte Umbau von Kohlehydraten in Fett die Ursache dafür sei. Auch sprechen die zahlreichen Beobachtungen einer prädiabetischen Fettsucht dafür, daß vor dem Eintritt der Insuffizienz des Inselorganes eine Periode erhöhter Funktionsleistung anzunehmen ist. S. Harris bezeichnet Patienten in dieser Phase veränderter Inselfunktion als potentiell-diabetisch.

Die quantitative Bedeutung all dieser aufgeführten Symptome geht recht übersichtlich aus einer Mitteilung von A. M. Cook hervor: nach seinen Statistiken an 179 Hypoglykämischen ergibt sich, daß der gesteigerten Schweißproduktion häufigkeitsgemäß ganz besondere Beachtung zukommt. An zweiter Stelle stehen Symptome wie Tremor, Schwächegefühl, Sehstörungen und Schwindelgefühl. In einem Drittel der Fälle wurden Kopfschmerz, Bewußtlosigkeit, sowie zeitliche und räumliche Desorientiertheit beobachtet. Zu etwa 10 % waren Parästhesien, Convulsionen, Gehörstörungen, Demenz und gesteigertes Hungergefühl vorhanden. In einer Entgegnung auf diese Notiz in der Lancet weist O. Leyton darauf hin, daß er das letztgenannte Symptom wesentlich häufiger gefunden hat. In Uebeeinstimmung hiermit stehen die etwas älteren Publikationen von Cammidge, Harris, Gram, La Barre, Wilder und Schulz.

Therapie.

Die neugewonnenen Erkenntnisse des Wesens hyperinsulärer Zustände hat sich auch auf therapeutischem Gebiet bemerkbar gemacht

Die früher allgemein übliche Therapie der Glukosezufuhr, der Adrenalin- und Pituitrininjektion war rein symptomatischer Natur. Kausales Vorgehen ist durch eine reichliche klinische Erfahrung ermöglicht worden. An erster Stelle steht hier die operative Entfernung der Inseladenome, welche schon öfter erfolgreich durchgeführt wurde.

Bei lebensbedrohlicher Hypoglykämie wurde von Allen, Boeck, Judd und Harris eine operative Pankreasresektion vorgeschlagen. Der Vorteil der chirurgischen Therapie gegenüber der internen besteht in einer absoluten Heilung, wenn es sich, wie in den allermeisten Fällen, um ein Adenom handelt.

Auch diätetisch und medikamentös wurden neue Wege entdeckt. Unter der Vorstellung, daß die Kohlehydratzufuhr eine übermäßige Reizung der Insulinproduktion, und Insulingaben eine Dämpfung verursachen würden, wurde von John durch Injektionen von 3 mal täglich 10 E. Verschwinden der spontanen Anfälle und Gewichtszunahme erreicht, ohne daß es zum Auftreten hypoglykämischer Symptome kam. Eine erfolgreiche Behandlungsmethode gibt G. Rosenfeld an. Mit Hilfe von Gaben proteolytischer Fermente, von denen sich besonders das Stomopson bewährt hat, konnte ohne Nebenwirkungen Schlaflosigkeit, Appetitmangel und Muskelschwäche behoben werden. Shepardson und Harris versuchten mit gutem Erfolge, abweichend von früheren Anschauungen, kohlehydratarme und fettreiche Diät. Adrenalin und Glukose konnten dabei auf ganz geringe Mengen reduziert werden. Der Wirksamkeit dieser Nahrungszusammensetzung liegt offenbar das gleiche Prinzip zu Grunde wie der oben angegebenen Insulintherapie. Unterschiede könnten wohl nur in der Art der Sekretionsdämpfung bestehen. Das injizierte Insulin wird seine Wirkung mit größter Wahrscheinlichkeit über den Blutweg entfalten, während bei kohlehydratarmer Nahrung auch noch die Möglichkeit besteht, daß genau so, wie eine Hyperinsulinsekretion durch vermehrten Pankreassaftfluß angeregt wird, eine Dämpfung derselben durch verminderte Exkretion dieses Organes erfolgen kann. Bekanntlich fördern per os aufgenommene Kohlehydrate die Sekretion des Bauchspeichels, um mit Hilfe der Diastase ausreichend in die resorbierbare Glukose gespalten zu werden, sodaß bei einer kohlehydratarmen Nahrung das entgegengesetzte Ergebnis zu erwarten wäre. Auch bei der günstigen Beeinflußbarkeit durch proteolytische Fermente könnte an eine ähnliche Reflexbahn bezüglich der Trypsinabsonderung gedacht werden.

Die tatsächlichen physiologischen Zusammenhänge bei dem Zustandekommen dieses Effektes sind bis jetzt noch unbekannt. Ihre Aufklärung könnte interessante Perspektiven für die interne Behandlung des Hyperinsulinismus eröffnen.

Literatur.

1) Akehi, T., Internal secretion of the pancreas and the female genital funktion. — Jap. J. Ostetr. Bd. 13, 427—432, 1930.

2) Allan, F. N. Hyperinsulismus. Report of two cases Arch of intern med. Bd. 44, 65—70, 1929.

3) Allen, Boeck, Judd. The surgical treatment of hyperinsulinismus. Journ. amer. med. assoc Bd. 94, 1116 1930.

4) Alpern & Besuglow. Beobachtungen über die Hyperfunktion des Inselapparates. Klin. Woch. Schr. 586, 1928.

5) Azenado. De valor da insulina no tratamento das menorrhagias de causa ovarina. — Rev. de gyn. e d'obst. Bd. 26, 358, 1932.

6) Azérard. Hypoglycémie spontanée. — Médicine Bd. 9, 755. 1928.

7) Barnard, W. G. A functionating tumor of the islands of langerhans. — J. of Path. Bd 35 929—932, 1932 + Amer. J. med. Sc. Bd. 186, 149, 1932.

8) La Barre, †. Contribution à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancreas. — Arch. internat. de Physiol. 29, 238—256, 1927.

9) La Barre, †. Origine centrale de l'hypermotilité gastrique au cours de l'hypoglycémie consécutive a l'hepatectomie Compt rend. soc. biol. 107, 906, 1931.

10) Bierry et Kollmann. Les îlots de Langerhans font-ils retour aux acini? — C. r. Soc. Biol. Paris, 101, 29.

11) Büchner, F. Inselzellenkarzinom des Pankreas. — Klin. Wochenschr. 1932 S. 1494.

12) Cammidge, P. I. Chronic Hypoglycemia. — Brit. Med. Journ. 1930 Nr. 3617.

13) Cairns and Tanner. Adenoma of islets of Langerhans associated with hypoglycemia. — Brit. Med. Journ. 3757, 8—11, 1933.

14) Carr, Archie, Fisher, Larimore. Hyperinsulinism due to Adenoma of the pancreas. — Weekly Bull. St. Louis Med. Soc. 1931, 25.

15) Carr, Parker, Grove, Fisher. Journ. americ. med. Assoc. 96, 1363, 1931.

16) Champy, A., La pluralité des hormones sexuelles. — Bull. académ. de méd. Paris, 105, 631—636, 1931.

17) Cook, A. M. The symptomatology of insulin hypoglycemia. — The Lancet No. 23 Vol. 2 1934.

18) Cramer, W. Changes in the islets of Langerhans in pregnancy and other conditions. — Quart. Journ. exp. Physiol. 23, 117—130, 1933.

19) Crawford, W. K. Hypoglycemia with coma in a case of primary carcinoma of the liver. — Amer. Journ. med. Sc. Vol. 23, 496—502, 1931.

20) Croß & Blackford. Fatal hepatogenie hypoglycemia. — J. amer. med. Assoc. 94, 1739, 1929.

21) Demuth, F. Archiv f. Entwicklungsmechanik Bd. 130, 1933.

22) Derick, Newton, Schulz, Bowie, Pockorny. Spontaneous hyperinsulinism. — J. med. 208, 1933.

23) Ehrich, W. Ueber angeborene Hypoglykämie. — Klin. Wchsch. 1934, S. 534.

24) Ehrstroem, R. Ein Fall von chron. Pankreatitis mit Hyperinsulinismus. — Acta Med. Scandinav. 77, 334—338, 1932.

25) Elliot. Trans. Assoc. amer. Physiol. 44, 121, 1929.

26) Falta, W. Beziehung von Mast und Fettsucht zum Inselorgan. — Wien. klin. Wchsch. 1930 S. 289.

27) Finney & Finney. Ann. of Surg. 88, 584, 1928.

28) Fisher-Wasels, B. Die Hormone in ihrer Bedeutung für Entstehung und Wachstum der bösartigen Geschwülste. — Endokrinologie 14, 2.

29) Fonseca, F. Magerkeit und Insulin. — Arch. f. Verdauungskrankh. 1928, 42.

30) Frank, H. Letale Hypoglykämie bei Pankreasadenomen. — D. Arch. f. klin. Med. 171, 175, 1931.

31) De Gaetani, G. Modifications of structure in the pancre as of mice inoculated with adenocarcinoma. — Endocrinology 15, 1—10, 1931.

32) Gellé. Arch. med. experim. 25, 1 1913.

33) Ghon, A. In Aschoffs Lehrbuch der pathol. Anatomie 1928, S. 928—930.

34) Gram, H. C. Hypoglycemia spontanen. — Ugeskr. laeger 95, 543, 1933.

35) Griffith. Hypoglycemia and the convulsions of early life. Journ. amer. med. Assoc. 93, 1526, 1929.

36) Groß & Guleke. Erkrankungen des Pankreas. — Bln. 1924.

37) Gurwitsch, A. Die histologischen Grundlagen der Biologie. Jena 1930.

38) Harris. S. Epilepsy and narcolepsy associated with hyperinsulinism. — J. amer. med. Assoc. 100, 321—323, 1933.

39) — Hyperinsulinism and dysinsulinism. — J. amer. med. Assoc. 83, 729, 1924.

40) — Hyperinsulinism. a definite disease entitiy. — J. amer. med. Assoc. 101, 1958—1965, 1933.

41) — Hyperinsulinism and dysinsulinism. — Endocrinology 16, 29—42. 1932.

42) Heiberg. Zentralblatt f. allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie 1911, 22.

43) — Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 72.

44) Herxheimer. Die Langerhansschen Inseln und Insulinproduktion nach Unterbindung der Pankresvenen. Klin. Wchschr. 1926, 2299—2302.

45) Heyn. Hyperinsul. — Journ. amer. med. assoc. 1932 98, 1411.
46) Hickel + Nordmann. Le rôle du système excréteur du pancreas dans la genèse des îlots de Langerhans. — d' ann. pathol. 1926 3, 387—502.
47) Holboll, S. A. Zur Pathogenese der Fettsucht. — Acta med. Scand. 1930 suppl. 34, 277—292.
48) Hollmen + Railsbeck. Partial Pancreatectomy in chron. spontaneous Hypoglycemia. — Surg. Gyn. and Obst. 56, 591, 1933.
49) Howland, Campbell, Maltby, Robinson. Convulsions and coma due to Islets Cell Tumor of the pancreas with operat. and cure. — J. am. med. ass. 1929, 93, 674.
50) Ihara, Y. Ueber die Beziehung zwischen dem Wachstum des Rattenkarzinoms und Pankreashormon. — Mitteil. üb. allg. Path. u. path. anat. 7, 103. 1931.
51) Imperato, E. La stérilisation de l'ovaire par les corps jaunes et insuline. — Gynaec. 27, 1928.
52) John, H. J. A case of Hyperinsul. treated with insulin. Endocrinology 17, 583. 1933.
53) Judd, Starr, Frank, Allan, Rynarson. Hyperinsul. Its surg. treatment. — J. am. med. assoc. 101, 99—102, 1933.
54) Koch, Virchows Arch. f. path. Anatom. + Physiol. Bd. 216.
55) Kraus, E. J. Zur Frage der Funktion endokriner Organe in der Foetalzeit. — Endokrinologie 5, 134. 1929.
56) Kraus, E. J. Handbuch d. spez. path. Anat. + Histol. 5, 2. 693, 1929.
57) Laffortet Schebat. Apropos de la stérilisation hormonale d' animaux fémelles par l' insuline. — C. r. Soc. Biol. Paris, 102, 1928.
58) Leyton, O. Insulin Hypoglycaemia. — The Lancet No. 25 Vol. II 1934.
59) Levi, C. Hyperfunktion d. Inselorg. — Münchn. Med. Wchschr. 1933, I, Seite 733.
60) Liegner, B. Inselfunktion u. Fruchtbarkeit. — Arch. Gyn. 154, 168—193, 1933.
61) Lloyd. Bull. John Hopkins Hospital 45, 1, 1929.
62) Loss + Tomasch. Hyperinsulinaemia secondary to an adenoma of the Pancreas. — Arch. surg. 28. 1934.
63) McClenahan + Norris. Adenoma of the islands of Langerhans with associated hypoglycaemia. — Amer. J. med.sc. 177, 93, 1929.
64) Mc Gavern, B. Epileptoid attacks and hyperinsulinism. — Endocrinology 16, 293—295, 1932.
65) Meyer, P. F. Ueber die Wirkung d. Insulins auf d. Magensekretion. — Klin. Wchschr. 1930 S. 1578.
66) Migita, K. Ueber d. Beziehung zwischen Pankreasfunktion u. d. Tumorenwachstum. — Transact. soc. path. jap. 23, 678—680. 1933.

67) Migliavacca, A. Recerche sui rapporti endocrini fra il pancreas e l' ovaio. — Z. Zellforsch. 14, 1931.

68) Moore o' Farrell, Maltby. Acute spontaneous hypoglycaemia. — Brit. med. Journ. 1931, S. 837.

69) Nadler, W. + Wolfer, J. Hepatogenic hypoglycaemia. — Arch. of internat. med. Bd. 44, 700, 1929 II.

70) Norris + Mcclenahan. Hypertrophy and adenoma of the islands of Langerhans. — Proc. assoc Amer. physicians 1928. —

71) Philipps. Hypoglycaemia associated with hypertrophy of the islands of Langerhans. — J. amer. med. assoc. 96, 1195. 1931. —

72) Pontecaccia + Campanacci. Tentativi di terapia insulinica nel carcinomatosi. — Giorn. di Clin. med. 7, 430, 1926.

73) Priesel. Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie Bd. 26.

74) Rabinovitch + Barden. Hypoglycaemia associated with adrenal. insufficiency and a tumor of the islands of Langerhans. — Amer. J. med. sc. 184, 494—503. 1932.

75) Ramsbottom + Eastwood. Spontaneous hypoglycaemia. — Brit. med. Journ. 1932 S. 833.

76) Roholm, K. Clinical investigations into the effect of intravenous injections of insulin. — Acad. med. scandin. 73, 472 biis 492, 1930.

77) Roholm, K. Klin. Untersuch. in Bezug auf intravenöse Insulininjektionen. — Hospitalstid. 1930, Nr. 24.

78) Rollet. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. 10.

79) Rondoni. Klin. Wchschr. 1926, No. 11.

80. Rosenberg. Pathologie d. inneren Sekretion d. Pankreas. — Jm Handbuch d. inneren Sekretion. Leipzig 1933.

81) Rosenfeld, G. Eigenartiger Fall von Hyperinsulinismus Mon. Schr. f. Kinderheilk. 57, 269—275, 1933.

82) Rosenloecher, K. Veränderungen d. Pankreas in der Schwangerschaft b. Mensch u. Tier. — Arch. Gyn. 151, 567 bis 575. 1932.

83) Rossand + Tomasch. Hyperinsulinism secondary to an adenoma of the pancreas. — Arch. surg. 1934, S. 223—231.

84) Sano. Transact. jap. pathol. Soc. 21,777. 1931. —

85) Santenoise. La dualité de la sérétion interne glycorégulatrice. — Presse med. 1930, II, 1529—1534.

86) — S. r. Soc. Biol. Paris 93, 1233 + 99, 1780.

87) — Pancreas et vagal tonus. — Réun. neurologiques. Paris 1926. —

88) — Pancreas et vagal tonus. — Neurol. et Psych. 17,271. 1927. —

89) Shepardson, H. Glycopenia. The efficacy of high fat diets in the treatment of chronic hypoglycaemia. — Endocrinology 1932, 16, 182—192.

90) Silberstein. Wiener klin. Wchschr. 1925, No. 13.

91) Silberstein, Freud, Revesz. Versuche inoperabele Carzinome mit Insulin zu behandeln. — Ztschr. f. d. gesamte exper. Med. Bd. 55 H. 1. 2. S. 78—102 + S. 56—77. 1927

92) Smith + Siebel. Tumors of the islands of Langerhans and hypoglycaemia. — Amer. J. path. 7, 723—740, 1931. —

93) Ssobolew. Virchows Arch. f. path. Anat. + Physiol. Supple, Bd. 177.

94) — Beitr. z. path. Anat. + allg. Pathol. Bd. 47.

95) — Zieglers Beitr. Bd. 47, 1910. —

96) Stief, S. Ueber spontan. Hyperinsulinismus. — Orvosihetilap 1932 No. 16.

97) Tedstroem, K. M. Hypoglycaemie + Hyperinsulinismus. — Ann. int. Med. 7, 1013—1024. 1934. —

98) Terbrueggen, A. Anat. Befunde b. spontaner Hypoglykämie infolge multipler Pankreasadenome. — Beitr. path Anat. + allg. Pathol. 88, 37. — 1931. —

99) Thalhimer + Murphy. Adenoma of the islands of the pancreas. — J. amer. med. assoc. 91, 2. — 1928. —

100) Tuffle, G. H. The physiol. of insulin. — Lancet 1933, 2. —

101) Vogt, E. Hormonale Sterilisation weiblicher Tiere durch Fütterung m. Insulin. — Med. Klin. 1929, II, 1163—1164. —

102) Warburg, O., Wind, Nägelein. Ueber den Stoffwechsel d. Tumoren. — Bln. Springer, 1926, S. 256. —

103) Warren. Americ. Journ. of Pathology, 1926, 335. —

104) Weil, K. C. Functional hyperinsulinism. Epileptiform convulsions accompanying spontaneous hypoglycaemia Internat. Clin. 4. Ser. 42. 33—50. 1932. —

105) Wilder, E. J. Spontane Hypoglykämie und Tetanie. — Ztschr. Ges. Neurol. + Psych. 150, 566—578. 1934. —

105) Wilder, J. Zur Neurologie u. Psychiatrie hypoglykämischer Zustände. — Med. Klin. 1930, 17, 616. —

106) Wilder, R. M. Hyperinsulinismus. — Internat. Clin 2, Ser. 43, 1—8. 1933. —

107) Wilder, R. M. Recently discovered endocrine diseases. — Internat. Clin. 1930, 1, 299.

108) Wilder, R. M. Tumor der Langerhansschen Inseln mit Hyperinsulinismus. — Verhdg. d. deutschen Gesellschaft f. innere Medizin. — Bd. 40, 223, 1928. —

109) Wilder, Allan, Power, Robertson. Adenoma of the islands of the pancreas. — J. am. med. assoc. 89, 348, 1927.

110) Wilder, R. L. + Schultz. The action of atropine a. adrenaline on gastric tonus. — Am. J. of Physiol. 96, 54. 1931. —

111) v. Witzleben. Klin. Wchschr. 1925, No. 44.

112) Wolf, Hare, Riggs. Neurological manifestations in two patients with spontaneous hypoglycaemia. — Bul. neur. inst. c. New York 1933. — 3. —

113) Womack + Gnagi + Graham. Adenoma of the islands of Langerhans with hypoglycaemia. — J. am. med. assoc. 97, 831—836, 1931. —

114) Zunz, E. Ueber d. innere Sekretion d. Pankreas u. über d. Beziehg. zwisch. Ex. — u. Sekretion d. Drüse. — Wien. Klin. Wchschr. 14, 437. — 1931. —

115) Zunz, E. + La Barre. Archiv int. de Physiol. 33, 142. 1930. —